



TITLE:

Statins may have double-edged effects in patients with lung adenocarcinoma after lung resection(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nishikawa, Shigeto

CITATION:

Nishikawa, Shigeto. Statins may have double-edged effects in patients with lung adenocarcinoma after lung resection. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22005>

RIGHT:

The journal and Dove Medical Press Limited. are attributed as the original place of publication. The published version of the article on the journal's web site is available at:

京都大学	博士（ 医学）	氏 名	西 川 滋 人
論文題目	Statins may have double-edged effects in patients with lung adenocarcinoma after lung resection （スタチンは肺切除術後の肺腺がん患者において有益にも有害にもなりうる）		
（論文内容の要旨）			
<p>上皮間葉転換は、肺がんの転移や再発において重要な役割を果たしている。スタチンについては、変異型 p53 蛋白の機能を抑制することで上皮間葉転換を抑制したという in vitro での報告がある一方、スタチンを併用した化学療法での臨床試験において、その治療効果は未だ不確かで、スタチンが肺がん患者の予後に与える影響もまた現時点では不明である。本研究の目的は、スタチンが上皮間葉転換や肺切除術後の肺腺がん患者の予後に与える影響を検証することである。</p> <p>肺腺がん細胞株として、野生型 p53 蛋白を有する H1650 と、変異型 p53 蛋白を有する H1975 を用いた。H1650 は、変異型 p53 遺伝子を過剰発現させることで紡錘形に形態が変化し、間葉系の性質が発現することが観察された。変異型 p53 遺伝子を過剰発現させた H1650 と H1975 にシンバスタチンを投与することで、間葉系から上皮系への形態学的変化が観察された。これらの細胞の細胞溶解液を作成し、ウエスタンブロットを行った。変異型 p53 遺伝子を過剰発現させることで、E-カドヘリン蛋白が減少してビメンチン蛋白が増加する上皮間葉転換が誘導され、シンバスタチン投与により上皮間葉転換が解除された。また、オシメルチニブについての薬剤感受性試験では、上皮間葉転換の誘導により薬剤感受性が低下し、シンバスタチン投与により感受性が回復した。これらの細胞の浸潤能をマトリゲル浸潤アッセイで評価した。変異型 p53 遺伝子を過剰発現させることで、浸潤能は亢進したが、シンバスタチン投与により浸潤能は抑制された。一方、野生型 p53 遺伝子を過剰発現させた H1650 にシンバスタチンを投与すると、逆に、浸潤能が亢進した。</p> <p>京都大学呼吸器外科で肺腺癌に対する肺切除を受けた 282 例の切除検体から、組織マイクロアレイを作成した。免疫組織化学染色により上皮間葉転換関連蛋白発現を評価し、ダイレクトシークエンス法により p53 遺伝子変異を判定した。免疫組織化学染色と遺伝子変異の評価が可能であった 250 例について、患者背景や予後について統計学的に検討した。高脂血症や冠動脈疾患のために 51 例でスタチンが投与されていた。免疫組織化学染色での検討では、細胞株を用いた実験の結果と同様に、スタチン投与による上皮間葉転換の不活化は、変異型 p53 遺伝子を有する症例でのみ認められた。変異型 p53 遺伝子を有する場合、スタチン投与群の予後はスタチン非投与群に比べて有意に良かったが、野生型 p53 遺伝子を有する場合、スタチン投与群の予後は有意に不良であった（ハザード比 1.83、95%信頼区間 1.01－3.34）。傾向スコアマッチを用いて背景因子を調整した解析においても同様の結果であり、野生型 p53 遺伝子を有する場合のスタチン投与は有意に不良であった（ハザード比 2.10、95%信頼区間 1.14－3.85）。</p> <p>スタチンはp53遺伝子変異依存的に上皮間葉転換を抑制することで肺腺がん患者の予後を改善する一方、野生型 p53 遺伝子を有する症例でのスタチン投与は予後を悪化させる可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>上皮間葉転換（EMT）は、肺がんの転移や再発において重要な役割を果たしている。スタチンの抗腫瘍効果については in vitro での報告がある一方、臨床試験では未だ不確かである。本研究ではスタチンが EMT 及び肺腺がん患者の予後に与える影響を検討した。</p> <p>肺腺がん細胞株として、野生型 p53 蛋白を有する H1650 と、変異型 p53 蛋白を有する H1975 を用いた。変異型 p53 遺伝子の過剰発現により H1650 は EMT を起こし、薬剤感受性が低下し、浸潤能が亢進した。シンバスタチン投与により、これらの細胞は上皮系の性質を回復して薬剤感受性が増加、浸潤能が低下したが、野生型 p53 遺伝子を過剰発現させた H1650 では浸潤能が亢進した。</p> <p>肺がん切除検体を用いた免疫組織化学染色での検討では、スタチンによる EMT レベルの低下は、変異型 p53 遺伝子を有する症例でのみ認められた。変異型 p53 遺伝子を有する場合、スタチン投与群は予後良好であったが、野生型 p53 遺伝子を有する場合、スタチン投与群は予後不良であった。スタチンは p53 遺伝子変異依存的に EMT を抑制することで肺腺がん患者の予後を改善する一方、野生型 p53 遺伝子を有する症例でのスタチン投与は予後を悪化させる可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究はスタチンが EMT や肺腺がん患者の予後に与える機序の解明に貢献し、肺がんの治療成績向上に向けて寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年6月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			